

Министерство образования и науки РФ

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

УДК

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по науке
_____ Кружаев В.В.
«___» _____ 2013

ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

В рамках выполнения п.1.2.2.3 Плана реализации мероприятий Программы развития
УрФУ на 2013 год

ПО ТЕМЕ:
«Синтез новых аминокислот, их физические, химические и биологические свойства»
(Заключительный)

Договор возмездного оказания услуг (выполнения работ, на создание произведения)
№1.2.2.3/39

Зав.кафедрой

(подпись, дата)

В.А.Бакулев

Научный руководитель

(подпись, дата)

Н.П.Бельская

Исполнитель

(подпись, дата)

А.И.Елисеева

Екатеринбург 2013

Реферат

1. ФИО автора (ов): А.И.Елисеева

Name of the author (s): A.I.Eliseeva.

2. Аннотация: В рамках данной работы осуществлен синтез большой серии амидразонов, аминогруппа которых является частью циклического фрагмента, и проведено исследование реакций с этилхлорформиатом, хлорангидридом циклогексанкарбоновой кислоты и оксалилхлоридом. Получены бис(амидразоны) с циклическими, ароматическими и линейными мостиковыми фрагментами. Изучены реакция бис(амидразонов) с ацетоном. В результате были получены новые пиперазин-1-карбоксилаты, диацилгидразонипиперазин и гексаазоциклододецин. Проведено комплексное исследование структуры полученных соединений с помощью экспериментальных (масс-спектры, ИК-спектры, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , рентгеноструктурный анализ) и теоретических методов.

Abstract: Amidrazones with cyclic amino group were obtained by reaction of hydrazonoyl chloride with diamines. Interaction of synthesized amidrazones with oxalyl dichloride, ethylchloroformate and cyclohexanecarboxylic chloride were investigated and as a result, it was prepared several new heterocyclic products: hexaazacyclododecine, piperazine-1-carboxylates and diacylhydrazonopiperazines. Also were obtained new bis(amidrazones) with various bridging moieties. Investigation of the reaction of bis(amidrazones) with acetone was carried out. A detailed of the structure of the synthesized compounds were made by spectral methods including mass, IR, ^1H and ^{13}C NMR, RSA data, and by theoretical investigation with the quantum chemistry calculation.

3. Ключевые слова: Аминогидразоны, 1,2,4-триазолы, пиперазин-1-карбоксилаты, бис(амидразоны), арилгидразоны, бис(гидразоны), гидразонотетрагидропиперазины, гидразонипиперазины, гексаазоциклододецины

Keywords: Aminohydrazones, 1,2,4-triazoles, piperazine-1-carboxylates, bis(amidrazones), arylhydrazones, bis(hydrazones), hydrazonotetrahydropyrazines, hydrazonopiperazines, hexaazacyclododecines

4. Тема отчета: Синтез новых аминогидразонов, их физические, химические и биологические свойства

Theme: Synthesis of new aminohydrazone and their physical, chemical and biological properties

Содержание

Обозначения и сокращения	4
Введение	5
Основная часть	6
Синтез гидразонопиперазинов, гидразонотетрагидропиперазинов, бис(гидразонопиперазинов) и бис(гидразонотетрагидропиперазинов)	6
Теоретическое исследование реакционной способностиамидразонов	10
Реакции ацилирования	14
Исследование фунгицидной активности	18
Синтез бис(амидразонов), содержащие различные мостиковые фрагменты	20
Теоретическое исследование реакционной способности бис(амидразонов)	23
Реакции взаимодействия бис(амидразонов) с ацетоном	25
Заключение	28
Список используемой литературы	29

Обозначения и сокращения

ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь

ДИЭА – диизопропилэтиламин

ДМФА –диметилформамид

м.д. – миллионные доли

НСМО – низшая свободная молекулярная орбиталь

ТЭА – триэтиламин

ТГФ - тетрагидрофуран

ТСХ – тонкослойная хроматография

Введение

Линейные и циклические амидразоны являются соединениями, которые проявляют различные виды биологической активности. Известно, что они воздействуют на холинэстеразы, нуклеозидгидролазы и гликозидазы, ингибируют липоксигеназы и оксигеназы [2], отвечающие за важные биологические процессы. Так, 5-липоксигеназы принимают участие в биосинтезе лейкотриенов, которые отвечают за восприимчивость к болевым эффектам и поэтому используются в анестезии.

Все это определило актуальность исследования, направленного на разработку методов синтеза циклических амидразонов и бис(амидразонов), а также исследование их строения теоретическими и экспериментальными методами и реакций ацилирования с оксалилхлоридом, хлорангидридами карбоновых кислот и этилхлорформиатом, которые в литературе представлены единичными примерами или не представлены совсем.

Основная часть

Целью настоящего исследования явилась разработка методов синтезанных бис(аминогидразонов) и циклических амидразонов, содержащих дополнительные реакционноспособные функциональные группы, изучение особенностей их строения, реакций гетероциклизации с различными электрофильными циклизующими агентами и поиск биологически активных веществ среди полученных соединений.

Основными задачами настоящего исследования являются:

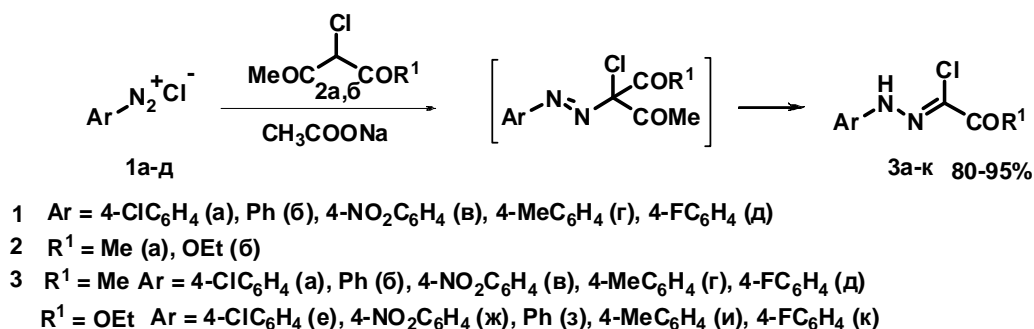
- синтез серии бисамидразонов и циклических амидразонов;
- изучение структурных особенностей синтезированных соединений спектральными методами, РСА и с помощью квантово-химических расчетов;
- исследование перспектив использования функционализированных аминогидразонов, как исходных реагентов в реакциях циклизации для синтеза новых гетероциклических систем и ансамблей, включающих различные структурные фрагменты, в том числе остатки природных соединений (триптамина, аминокислот, алкалоидов и т.д.);
- изучение стабильности, структурных особенностей синтезированных гетероциклов или гетероциклических систем спектральными методами и РСА;
- изучение биологической активности синтезированных соединений (противовирусной, фунгицидной, SAR-активности и т.д.).

Синтез гидразонотетрагидропиперазинов, гидразонотетрагидропиперазинов, бис(гидразонотетрагидропиперазинов) и бис(гидразонотетрагидропиперазинов)

В литературе существует несколько методов получения амидразонов, в которых аминогруппа является частью циклического фрагмента [1-9]. Наиболее удобным методом синтеза таких соединений является реакция гидразонов, содержащих два электрофильных центра с диаминами, которая позволяет ввести в структуру гидразонов различные по размеру азотсодержащие гетероциклы. [2, 6-9]. В качестве исходных соединений для таких превращений можно использовать гидразонилхлориды, которые являются достаточно доступными соединениями.

Гидразоны **3a-k** были получены по описанной методике взаимодействием свежеприготовленных водных растворов арилдиазониевых солей **1** с 3-хлор-2,4-пентандионом **2a** и этил-2-хлорацетатом **2b** (схема 2.1) [2].

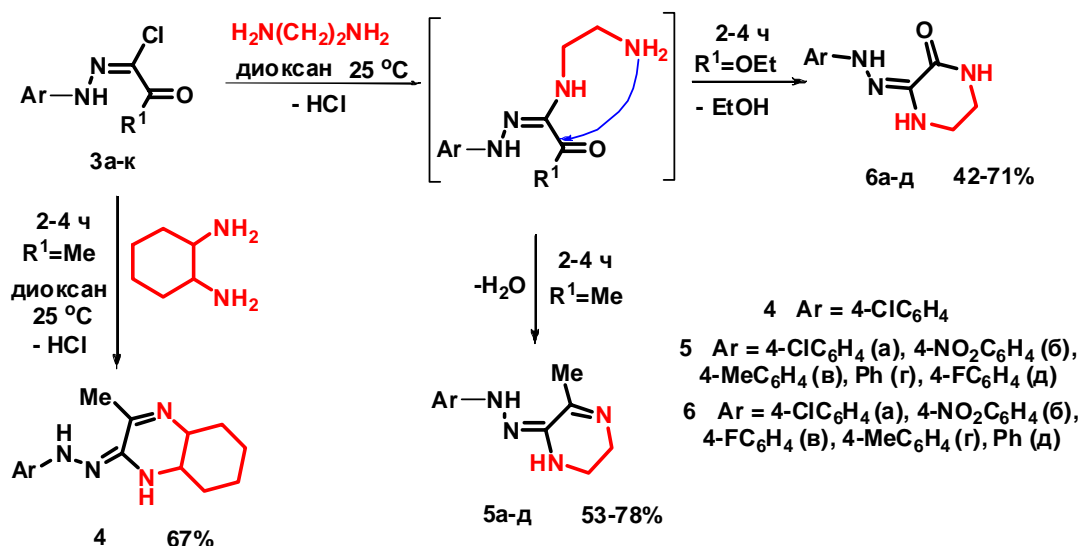
Схема 2.1



Гидразоны **3a-к** отделялись фильтрованием и представляли собой хроматографически индивидуальные кристаллические вещества желтого или оранжевого цвета. Их состав и индивидуальность были подтверждены с помощью данных элементного анализа и по совпадению физико-химических данных с образцами заведомого строения.

Реакцию арилгидразонов **3a-к** с диаминами проводили в диоксане при комнатной температуре и перемешивании. При взаимодействии гидразоноилхлоридов **3a-к** с двукратным избытком этилендиамина были получены гидразонотетрагидропиперазины **5a-д** и гидразонопиперазины **6a-д** с умеренными и хорошими выходами. Реакция соединений **3a-к** с 1,2-диаминоциклогексаном приводит к образованию гидразонооктагидрохиноксалина **4** (схема 2.2).

Схема 2.2



В отличие от исходных соединений **3e-к**, в спектрах ЯМР ¹H гидразонопиперазинов **5a-д** кроме сигналов протонов ароматического цикла, присутствует широкий четырехпротонный сигнал двух CH₂-групп гетероциклического фрагмента, а также синглеты протонов NH-групп в области 9.40-8.44, 8.66-8.04 и 6.66-6.28 м.д. (рис. 2.1). Наблюдается смещение сигнала NH-группы гидразонного фрагмента в область

сильного поля на 0.60-0.80 м.д. по сравнению с соответствующими сигналами в спектрах исходных арилгидразонов **3е-к**.

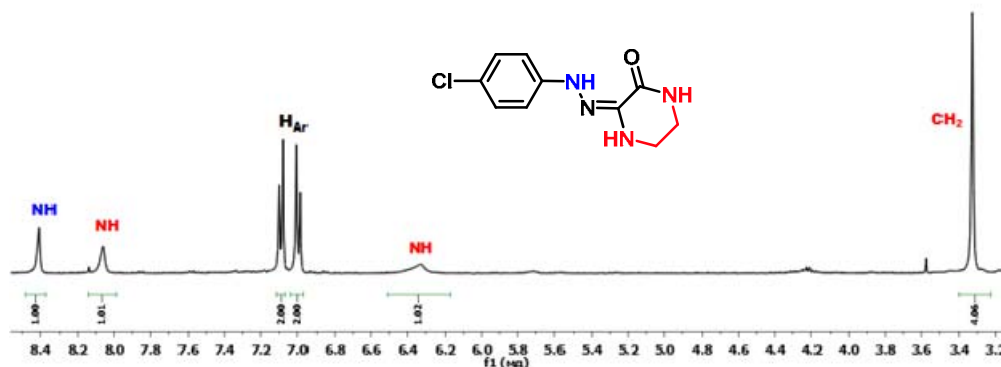


Рис. 2.1. Спектр ЯМР ^1H гидразонопиперазинона **5a**

В спектрах ЯМР ^1H гидразонотетрагидропиперазинов **5a-д** наиболее характерными являются: синглет C-CH₃-группы в области 2.19-2.16 м.д., широкие сигналы протонов аминогрупп в области 9.40-8.16, 6.44-5.98 м.д., сигналы протонов CH₂-групп в виде мультиплетов в области 3.64-3.54, 3.25-3.10 м.д. (рис. 2.2). Сигнал NH-группы гидразонного фрагмента смещается в область сильного поля на 0.60-0.80 м.д. по сравнению с соответствующими сигналами в спектрах исходных арилгидразонов **3a-д**.

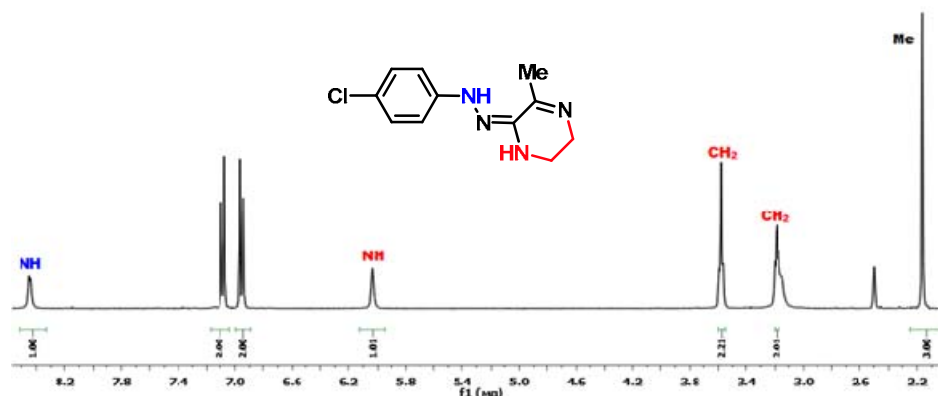
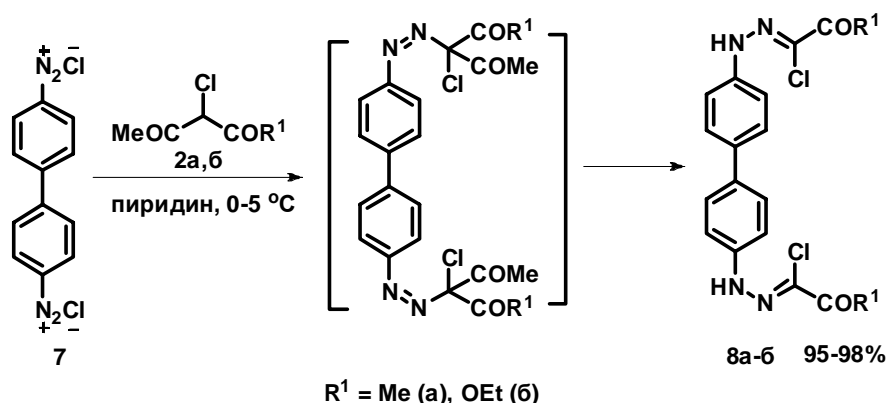


Рис. 2.2. Спектр ЯМР ^1H 1,2,3,6-тетрагидропиперазина **5a**

Особый интерес с точки зрения получения новых гетероциклических и макроциклических соединений представляют исходные вещества, в которых имеется несколько активных центров. Увеличение количества нуклеофильных центров в молекуле исследуемых соединений можно осуществить при получении соответствующих бис- или трис(производных). Поэтому перспективным развитием химии амидразонов с циклической аминогруппой может быть синтез соответствующих бис(амидразонов). В литературе отсутствуют примеры получения бис(гидразоноилхлоридов) **8**, которые можно использовать в качестве исходных соединений. Для синтеза этих веществ мы использовали ароматический диамин – бензидин, диазотированием которого по

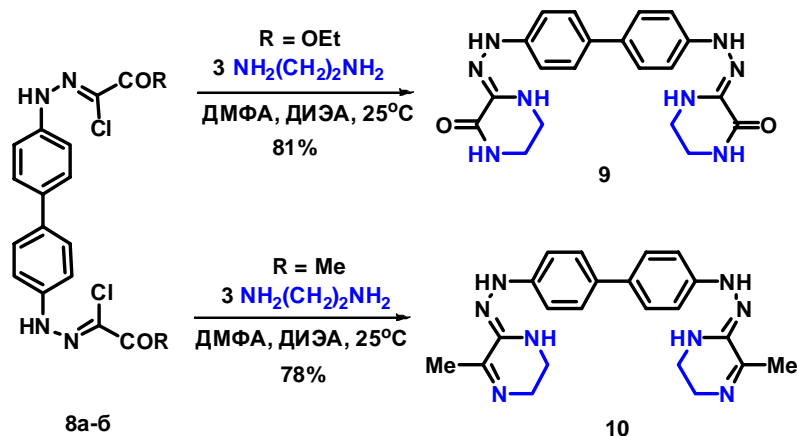
описанной методике и последующим сочетанием бис(дiazониевой) соли с 3-хлор-2,4-пентандионом **2a** и этил-2-хлорацетоацетатом **2б** с высоким выходом (схема 2.3).

Схема 2.3



Реакцию бис(гидразоноилхлоридов) **8a,б** с избытком этилендиамина проводили в ДМФА при комнатной температуре и перемешивании. При этом были получены бис(гидразонопиперазины) **9** и бис(гидразонотетрагидропиперазины) **10** (схема 2.4).

Схема 2.4



Сигналы NH-групп пиперазинового и гидразонного фрагментов в спектрах ЯМР ^1H бис(амидразонов) **10** регистрируются в виде двух двухпротонных мультиплетов каждый, сигналы протонов двух ароматических циклов в виде AA'XX'-системы, сигналы метиленовых групп представлены двумя мультиплетами. Наличие одного набора сигналов протонсодержащих групп свидетельствует о том, что молекула является симметричной. Следует отметить, что по сравнению со спектрами гидразонотетрагидропиперазина **5г**, соотношение интегральной интенсивности сигналов ароматического фрагмента, NH-групп, метильных групп и протонов CH_2 -групп тетрагидропиперазинового фрагмента соединений **10** составляет **4:1:1:3:4**. В спектрах ЯМР ^1H бис(гидразонов) **9** и **10** наблюдается смещение сигналов протонов NH-групп тетрагидропиперазинового и гидразонного фрагмента в область более слабого поля (0.2 м.д.) по сравнению с моноамидразоном **5г** (рис.2.3).

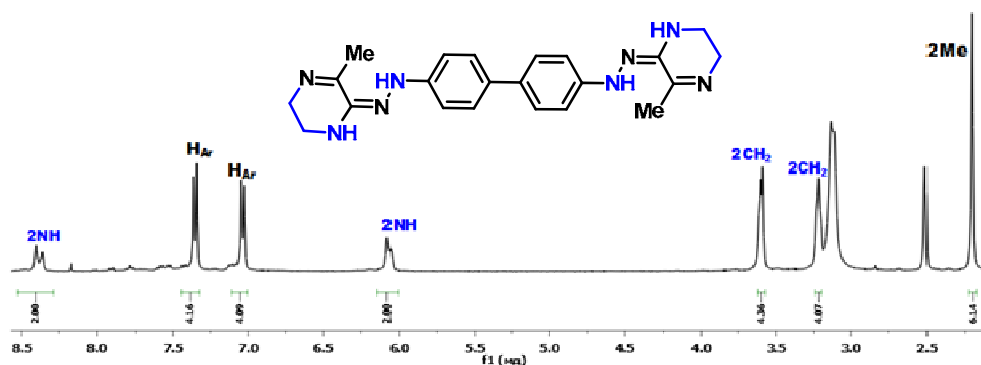


Рис. 2.3. Спектр ЯМР ^1H бис(амидразона) **10**

В УФ-спектрах бис(пиперазина) **9** и бис(тетрагидропиперазина) **10** наблюдается bathochromic shift и hyperchromic shift (увеличение интенсивности) длинноволнового максимума поглощения по сравнению с максимумами поглощения в УФ-спектрах моноамидразонов **5г**, **6д** (рис.2.4).

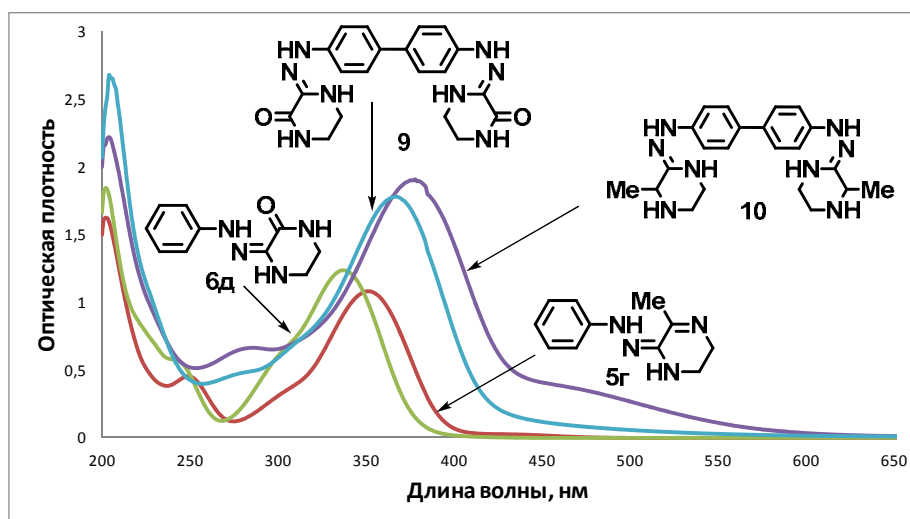


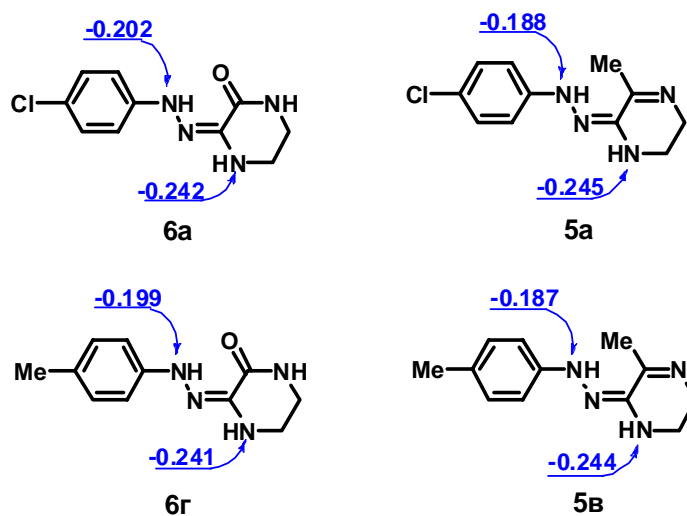
Рис. 2.4 УФ-спектры гидразонопиперазина **6д**, гидразонотетрагидропиперазина **5г**, бис(гидразонопиперазина) **9** и бис(гидразонотетрагидропиперазина) **10**

Теоретическое исследование реакционной способности амидразонов

В структуре синтезированных амидразонов **5** и **6** имеется несколько нуклеофильных центров. Для оценки реакционной способности этих центров мы провели квантово-химические расчеты и определили особенности их электронной структуры с помощью полуэмпирического метода AM1.

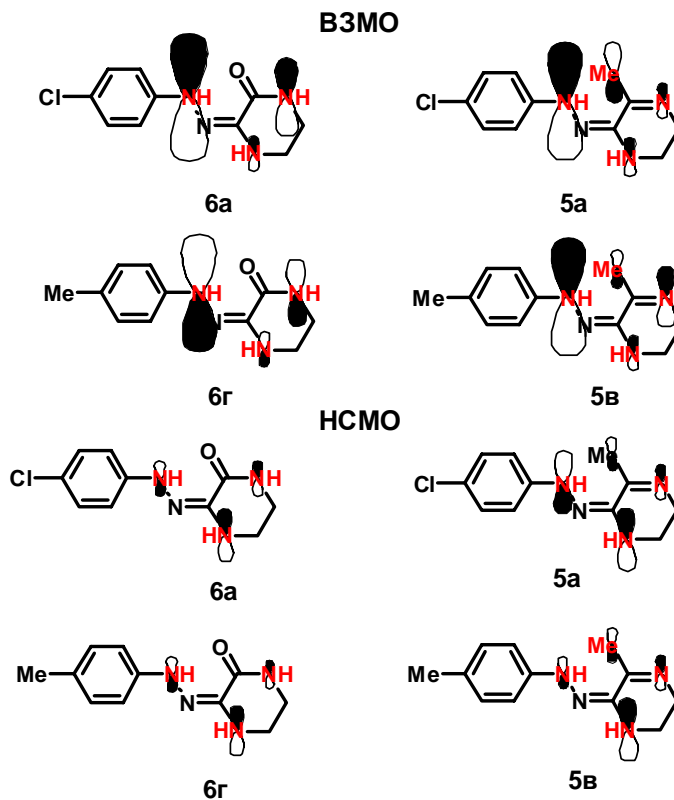
Одной из основных характеристик соединения при взаимодействии с электрофилом является заряд на его нуклеофильных центрах. Результаты расчетов (схема 2.5) зарядов на атомах соединений **5а,в** и **6а,г** показывают, что активными нуклеофильными центрами в циклических амидразонах являются атомы азота гидразонного и циклического фрагментов. Величина зарядов на атомах незначительно изменяется при изменении электронной природы заместителя в ароматическом кольце.

Схема 2.5



Другой важной характеристикой молекулы являются коэффициенты граничных орбиталей (ВЗМО и НСМО). Согласно рассчитанным данным самым большим коэффициентом орбитали на ВЗМО обладает атом азота гидразонного фрагмента, что говорит о том, что при орбитальном контроле реакции атака электрофила более предпочтительна по этому атому азота (схема 2.6).

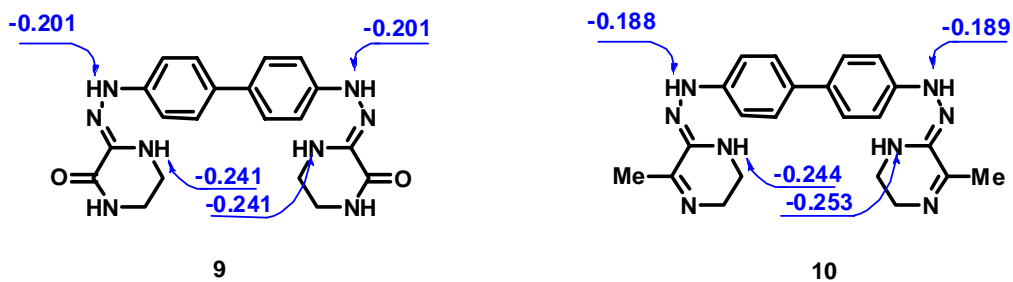
Схема 2.6



Рассчитанные заряды на атомах бис(гидразонотетрагидропиперазинов) **9** и бис(гидразонотетрагидропиперазинов) **10** показывают, что в реакции с электрофилами

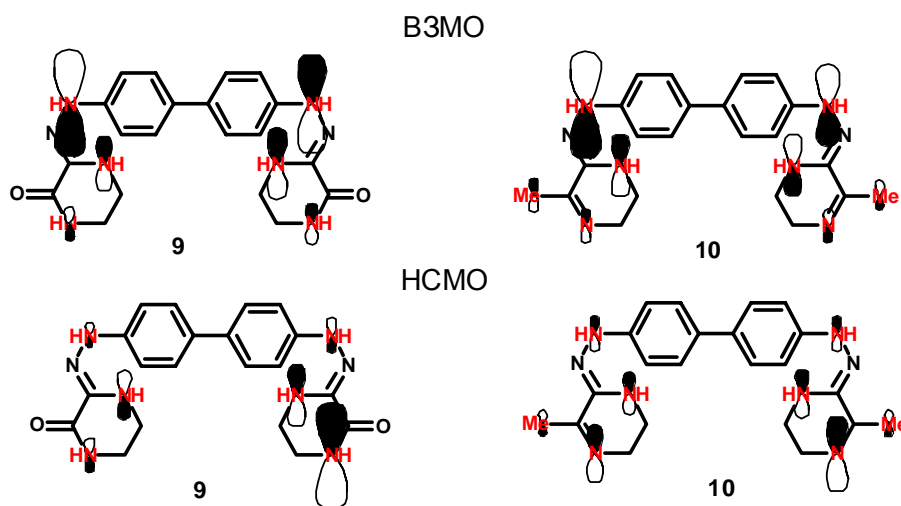
достаточно эффективно могут участвовать все атомы азоты в молекуле этих соединений (схема 2.7).

Схема 2.7



Рассчитанные значения коэффициентов разложения для ВЗМО показывают, что наиболее вероятным будет взаимодействие электрофила и атома азота гидразонной группы (схема 2.8).

Схема 2.8



Анализ пространственной структуры оптимизированных молекул бис(гидразонотетрагидропиразинов) **10** и бис(гидразонотетрагидропиразинов) **9** показал, что в структуре этих соединений имеется достаточно сильная система сопряжения, поскольку наблюдается значительное выравнивание связей (рис. 2.5, табл. 2.1).

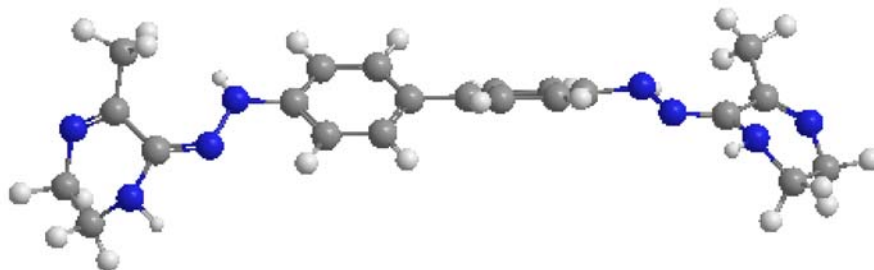
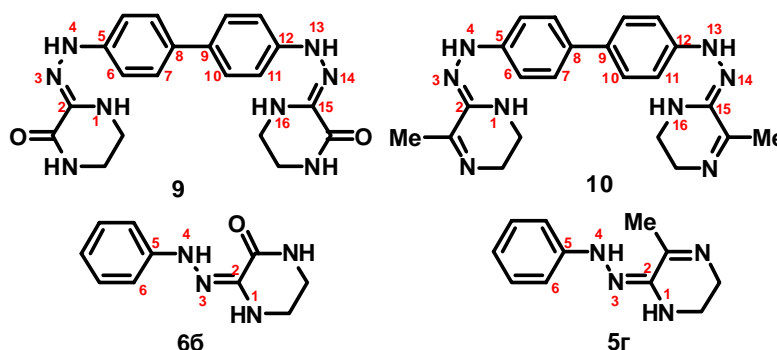


Рис. 2.5 Оптимизированная структура молекулы бис(гидразонотетрагидропиразина) **9** (метод AM1)

Таблица 2.1

Порядки связей, длины связей и диэдральные углы для соединений **5г**, **6д**, **9**, **10**



Характеристика	Номера атомов	Соед. 9	Соед. 10	Соед. 6д	Соед. 5г
Порядок связи	N(1)-C(2)	1.020	1.035	1.019	1.027
	C(2)-N(3)	1.722	1.750	1.721	1.755
	N(3)-N(4)	1.097	1.044	1.098	1.047
	N(4)-C(5)	1.005	1.013	1.004	1.009
	C(8)-C(9)	1.007	1.007	-	-
	C(12)-N(13)	1.006	1.012	-	-
	N(13)-N(14)	1.097	1.046	-	-
	N(14)-C(15)	1.721	1.755	-	-
	C(15)-N(16)	1.020	1.028	-	-
Длина связи, Å	N(1)-C(2)	1.428	1.425	1.428	1.430
	C(2)-N(3)	1.322	1.319	1.322	1.318
	N(3)-N(4)	1.323	1.339	1.323	1.338
	N(4)-C(5)	1.430	1.430	1.427	1.432
	C(8)-C(9)	1.459	1.459	-	-
	C(12)-N(13)	1.430	1.430	-	-
	N(13)-N(14)	1.323	1.338	-	-
	N(14)-C(15)	1.322	1.318	-	-
	C(15)-N(16)	1.428	1.430	-	-
Диэдральный угол, °С	N(1)-C(2)-N(3)-N(4)	-179.4	-171.1	-179.5	171.8
	C(2)-N(3)-N(4)-C(5)	159.9	169.5	160.2	171.2
	N(3)-N(4)-C(5)-C(6)	39.4	-39.3	24.0	37.6
	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	27.3	-36.3	-	-
	C(11)-C(12)-N(13)-N(14)	25.5	36.8	-	-
	C(12)-N(13)-N(14)-C(15)	159.5	171.9	-	-
	N(13)-N(14)-C(15)-N(16)	-179.4	171.9	-	-

Однако согласно полученным данным, структура соединений **9** и **10** не является плоской. Так угол между двумя фенильными циклами составляет 27.3 для соединения **9** и 36.3 для соединения **10**. Этот факт существенно препятствует образованию в молекулах этих соединений единой системы сопряжения.

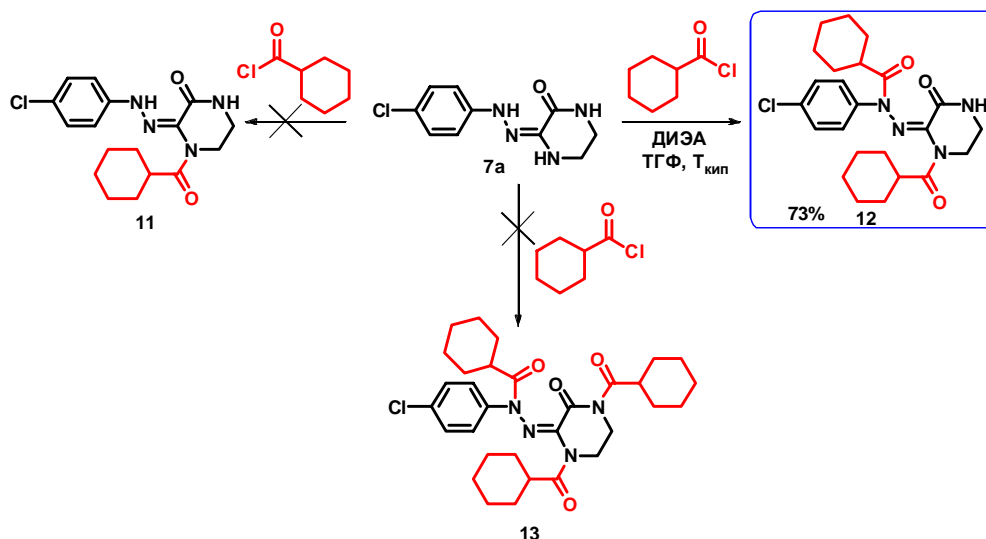
Реакции ацилирования

Химические свойства амидразонов, содержащих циклическую аминогруппу, в первую очередь связывают с реакциями ацилирования, а также с реакциями с альдегидами и ортоэфирами [4, 7-11].

В качестве ацилирующих агентов для изучения реакционной способности синтезированных амидразонов мы использовали хлорангидрид циклогексанкарбоновой кислоты, этилхлорформиат и оксалилхлорид. Выбор ацилирующих агентов связан с тем, чтобы в полученные результаты позволили провести сравнение активности имеющихся в молекулах исследуемых веществ нуклеофильных центров и проверить возможность получения новых циклических продуктов.

При взаимодействии гидразонопиперазинов **6** с производными карбоновых кислот возможно образование моно-, ди- и триацилированных продуктов (схема 2.9).

Схема 2.9



Реакцию ацилирования хлорангидридом циклогексанкарбоновой кислоты проводили в различных растворителях (пиридин, диоксане, ТГФ и ксилол), при добавлении органических оснований (ТЭА, ДИЭА, ДБУ), при охлаждении или нагревании. Наиболее удобными условиями оказалось кипячение в ТГФ при добавлении ДИЭА. Полученный продукт был выделен с помощью жидкостной колоночной хроматографии после завершения процесса (ТСХ) (схема 2.9). Согласно спектральным данным, а также данным элементного анализа строение полученного соединения соответствует продукту диацилирования – гидразону **12**.

В отличие от исходного гидразонопиперазина **6a** в спектрах ЯМР ^1H диацилгидразонопиперазина **12** отсутствуют сигналы NH-групп пиперазинового и гидразонного фрагментов, присутствуют сигналы протонов двух циклогексильных

фрагментов. Наблюдается смещение NH-группы пиперазинового фрагмента, связанного с карбонильным атомом углерода, на 0.2 м.д. в область слабого поля (рис. 2.6).

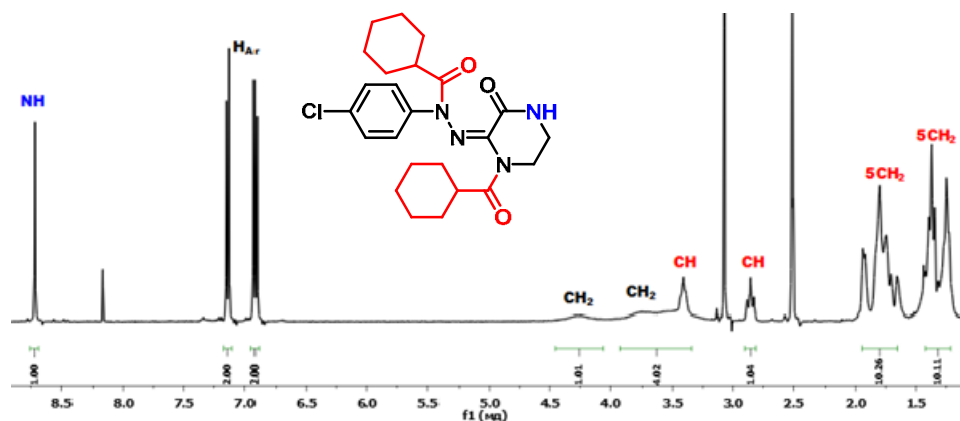


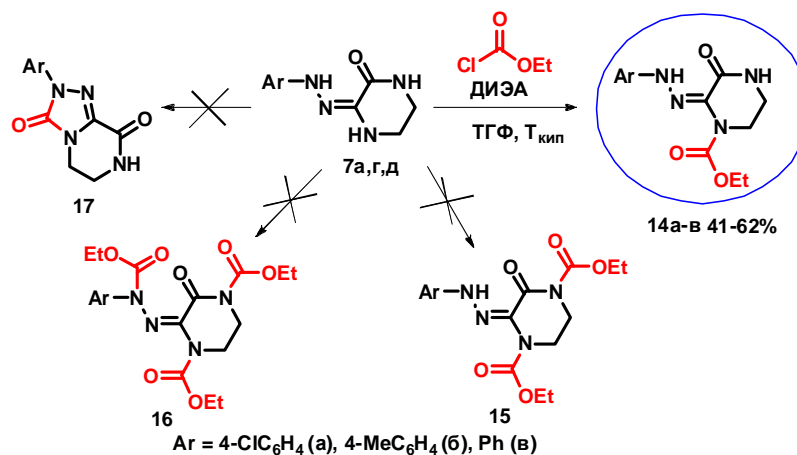
Рис. 2.6 Спектр ЯМР ^1H диацилгидразониперазина **12**

Изменение времени выдержки процесса и соотношения реагентов не привело к образованию каких-либо новых продуктов (например, моноацилирования).

Таким образом, согласно экспериментальным данным с хлорангидридом алкилкарбоновой кислоты взаимодействуют одновременно оба активных нуклеофильных NH-центра.

При взаимодействии гидразониперазинов **6а,г,д** с этилхлорформиатом возможно образование моно-, ди- и триацилированных продуктов **14-16**, а также продукта циклизации – 6,7-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиразинов **17** (схема 2.10).

Схема 2.10



Для исследования реакции ацилирования этилхлорформиатом использовали различные растворители, органические амины и температурные условия, соотношения реагентов. Однако и в этом случае наиболее оптимальными условиями реакции было кипячение в ТГФ в присутствии ДИЭА. Пиперазин-1-карбоксилаты **14а-в**, были выделены после завершения процесса (ТСХ) с помощью жидкостной колоночной хроматографии (схема 2.10).

В отличие от исходных амидразонов **6а,г,д** в спектрах ЯМР ^1H пиперазин-1-карбоксилатов **14** отсутствует сигнал NH-группы пиперазинового кольца. Наблюдается значительное смещение сигналов NH-групп гидразонного фрагмента на 4 м.д. и пиперазинового фрагмента, связанного с карбонильным атомом углерода на 1 м.д. В отличие от спектров исходных соединений сигналы метиленовых групп пиперазинового фрагмента присутствуют в виде триплета и мультиплета (рис. 2.7). Следует отметить, что при регистрации спектров в CDCl_3 NH-группа пиперазинового фрагмента, связанная с карбонильным атомом углерода, смещается в область слабого поля примерно на 2-2,5 м.д. по сравнению сигналами в спектре ЯМР ^1H растворов образца в $\text{DMSO}-d_6$.

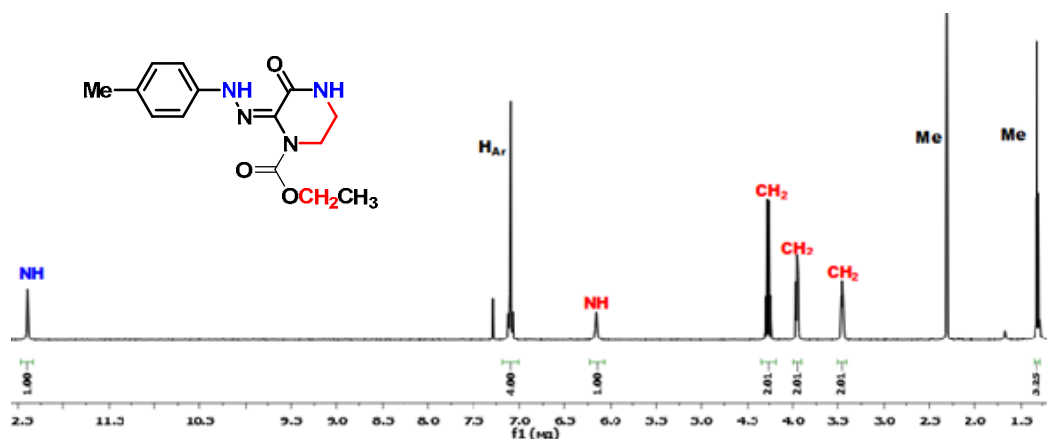


Рис. 2.7 Спектр ЯМР ^1H пиперазин-1-карбоксилата **14б**

В УФ-спектрах пиперазин-1-карбоксилата **14в** наблюдается bathochromic shift на 18 нм в длинноволновую область и hypochromic shift (уменьшение интенсивности) длинноволнового максимума поглощения по сравнению с максимумом поглощения в УФ спектре гидразонопиперазина **6д** (рис.2.8).

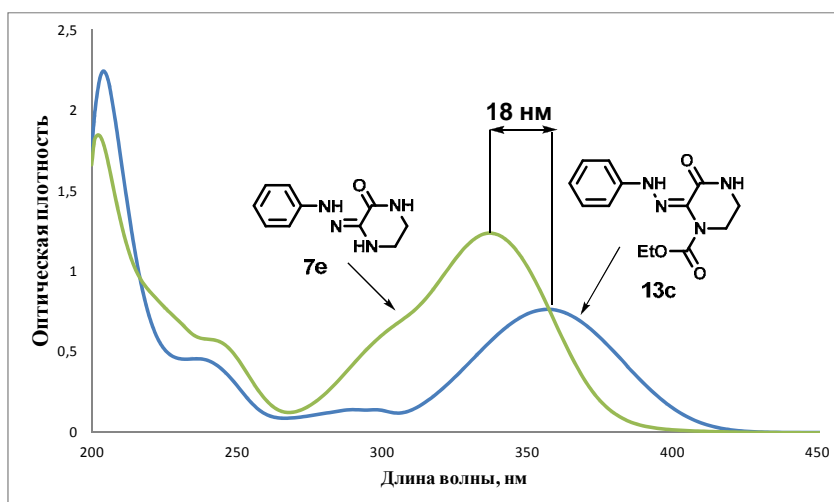


Рис. 2.8 УФ-спектры гидразонопиперазина **6д** и гидразонопиперазин-1-карбоксилата **14в**

Окончательное доказательство структуры продуктов **14** было получено с помощью данных рентгеноструктурного анализа кристалла пиперазин-1-карбоксилата **14a**, выращенного из разбавленного раствора (хлороформ : гексан) (рис. 2.9).

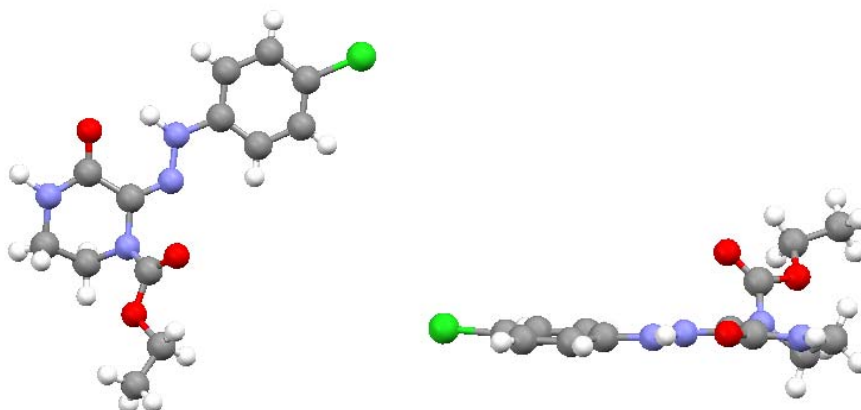


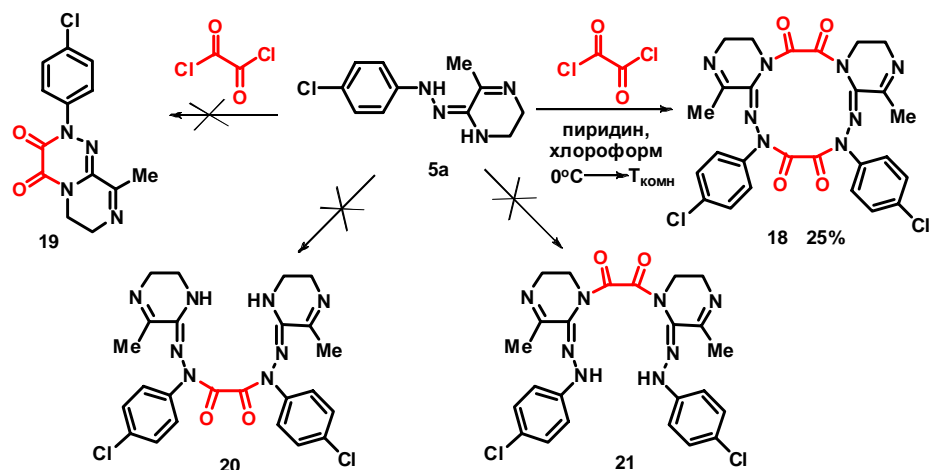
Рис. 2.9 Структура пиперазин-1-карбоксилата **14a** по данным РСА

Ароматический и пиперазиновый фрагмент в молекуле соединения **14a** находятся в одной плоскости, тогда как сложноэфирная группа расположена практически перпендикулярно к этой плоскости. Следует отметить, что при проведении реакции с различным соотношением исходных реагентов не привело ни к изменению направления реакции, ни к получению циклического продукта.

Согласно литературным данным, при взаимодействии циклических амидразонов с оксалилхлоридом возможно образование нескольких продуктов линейного и циклического строения [9]. Можно предположить, что при взаимодействии тетрагидропиперазина с оксалилхлоридом произойдет образование продуктов линейного строения **20**, **21**, аннелирование 1,2,4-триазинового цикла к пиперазиновому фрагменту (соединение **19**) или макроциклического соединения **18**.

Реакцию гидразонотетрагидропиперазинов **5a** с оксалилхлоридом проводили в пиридине при перемешивании. Раствор оксалилхлорида в хлороформе добавляли очень медленно к охлажденному раствору амидразона **5a** в пиридине. В результате был получен продукт, которому, на основании спектральных данных и данных элементного анализа была предложена структура гексаазациклододецина **18** (схема 2.11).

Схема 2.11



В отличие от исходного гидразонотетрагидропиразина **5a** в спектрах ЯМР ^1H гексаазациклододецина **18** отсутствуют сигналы NH-групп, но присутствует удвоенный набор сигналов протонсодержащих групп (рис. 2.10).

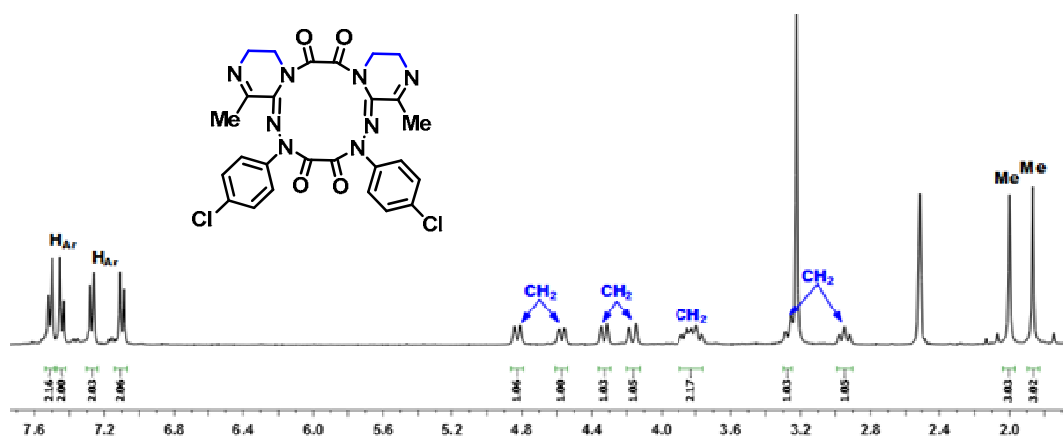


Рис. 2.10 Спектр ЯМР ^1H гексаазациклододецина **18**

Таким образом, в результате реакции гидразонотетрагидропиразина с оксалилхлоридом происходит взаимодействие двух молекул исходного соединения и двух молекул ацилирующего агента.

Исследование фунгицидной активности

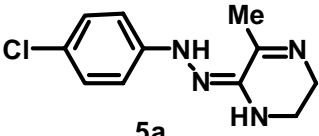
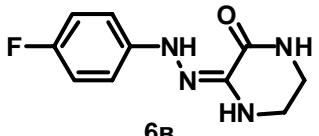
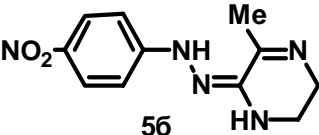
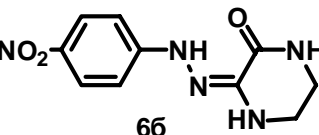
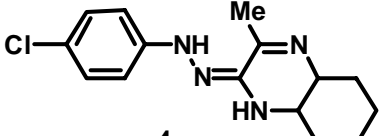
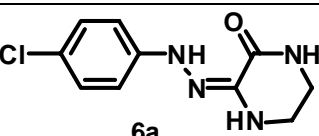
Вопрос поиска фунгицидных препаратов в настоящее время является чрезвычайно актуальным, так как заболевания такого типа для растений являются причиной значительных потерь урожая сельскохозяйственных культур (до 25-30%), а также снижение качества продукции. Соответственно, для решения комплекса проблем защиты растений от болезней, учитывая также проблему резистентности, требуется большой спектр фунгицидов и их комбинаций, применяемых как последовательно, так и в чередовании. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск новых фунгицидов, сохраняющих высокую активность в малых дозах при низкой токсичности.

Синтезированные нами соединения были исследованы на фунгицидную активность в Нанкайском университете (Китай) в лаборатории профессора Дж.-Дж. Фана.

Для определения фунгицидной активности синтезированных соединений был использован метод подавления роста грибов. Вещества растворяют до концентрации 500 мг/мл в воде с ДМФА (0.1 мл), затем разбавляют до концентрации 50 мкг/мл и наносят (0.1 мл) на чашку Петри диаметром 10 см, со стерильной водой (0.9 мл). Затем добавляют агар (9 мл) ровным слоем, до того как агар затвердеет, его тщательно перемешивают стерильной палочкой. Грибковую пластинку диаметром 4 мм вносят на слой агара и помещают в термостат при температуре 24-26 °С. Диаметр колонии грибов измеряют через два дня. Подавление роста грибов рассчитывается путем сравнения с соответствующим контрольным образцом.

Таблица 2.2

Результаты исследования фунгицидной активности, показан процент подавления патогенных грибов

№ п/п	Структура	Штаммы грибов				
		I	G	F	D	L
1	 5a	100	100	100	100	27
1.	 6b	100	44	75	94	9
2.	 5b	67	50	75	65	55
3.	 6c	75	72	85	76	27
4.	 4	75	89	85	82	0
5.	 6a	80	100	94	77	69

(I) *Phylospora piricola*; (G) *Gibberella zeae*; (F) *Alternaria solani*; (D) *Cercospora arachidicola*; (L) *Botrytis cinerea*

Результаты исследования первичных испытаний на фунгицидную активность показывают (табл. 2.2), циклические амидразоны **5a,б, 6a-в, 4** показали очень высокую активность (табл. 2.2) почти на все виды исследуемых грибов. Активность зависит от

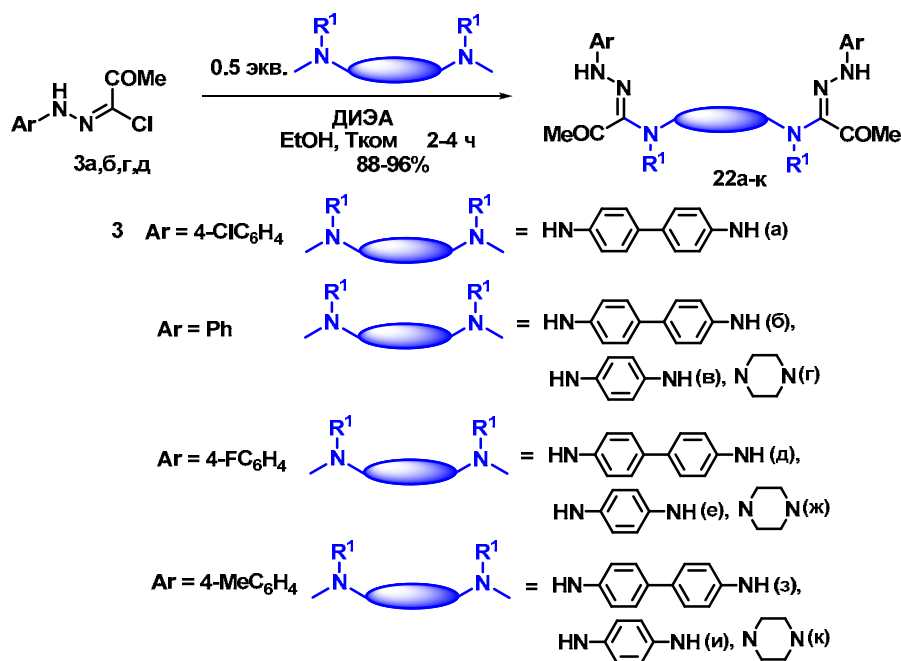
природы заместителя в ароматическом кольце. Так, самую высокую активность проявляют соединения, содержащие атом хлора. Активность падает в ряду $\text{Cl} > \text{F} > \text{NO}_2$ (табл. 2.2).

Синтез бис(амидразонов), содержащие различные мостиковые фрагменты

В литературе представлено всего два примера синтеза бис(амидразонов). В одном из синтезов эти вещества являются не стабильными и превращаются в 1,2,4-триазолы [13], поэтому выделить их авторам не удалось, а во втором примере получено три соединения с умеренными выходами [12].

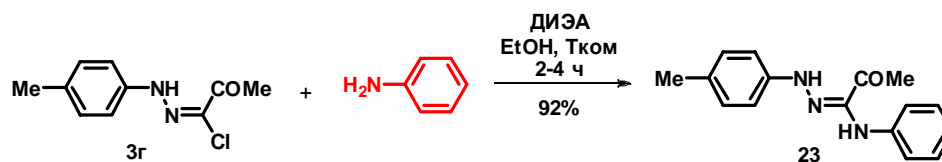
Мы разработали удобный метод синтеза бис(амидразонов) **22а-к**, содержащие различные мостиковые фрагменты, такие как бензидин, *п*-фенилендиамин, пиперазин. Бис(амидразоны) были получены при взаимодействии гидразоноилхлоридов **3а,б,г,д** с 0.5 экв. диамина при перемешивании в спирте при комнатной температуре в присутствии основания с хорошими и высокими выходами (схема 2.12). Варьирование соотношения гидразоноилхлоридов и диаминов не привело к образованию новых продуктов.

Схема 2.12



Для сравнения экспериментальных данных был получен моноамидразон **23**. Амидразон **23** был получен при взаимодействии гидразоноилхлорида **3г** с анилином в присутствии основания в спирте при комнатной температуре и перемешивании (схема 2.13).

Схема 2.13



В спектрах ЯМР ^1H моноамидразона **23** присутствуют сигналы протонов двух ароматических колец в области 6.5-7.2 м.д., двух NH-групп в области 7.6 и 9.2 м.д., а также сигналы протонов двух метильных групп 2.2 и 2.5 м.д. (рис.2.1).

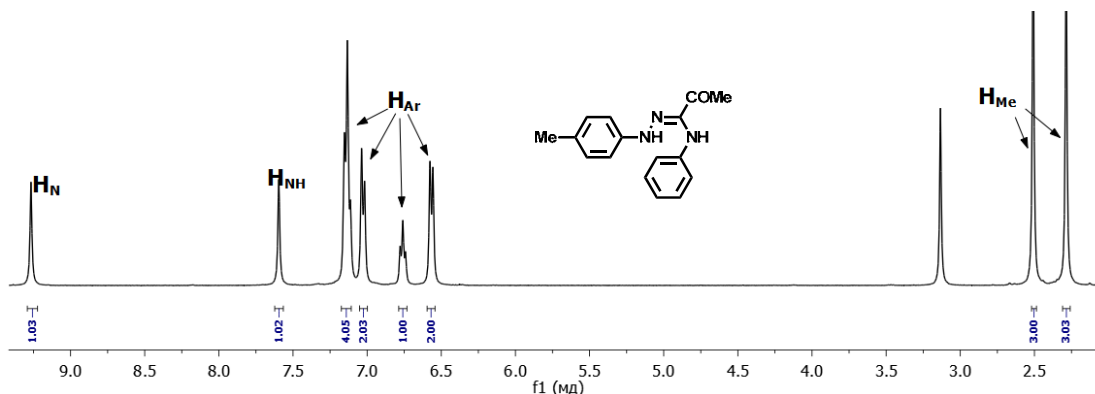


Рис. 2.11 Спектр ЯМР ^1H амидразона **23**

В спектрах ЯМР ^1H бис(амидразонов) **22а,б,д,з**, содержащие бензидиновый мостик, в отличие от моноамидразона, присутствуют сигналы протонов четырех ароматических колец. Наличие одного набора сигналов протонсодержащих групп свидетельствует о том, что молекула является симметричной. Стоит отметить, что не наблюдается смещения сигналов в спектрах ЯМР ^1H соединений **23** и **22а,б,д,з** (рис.2.12).

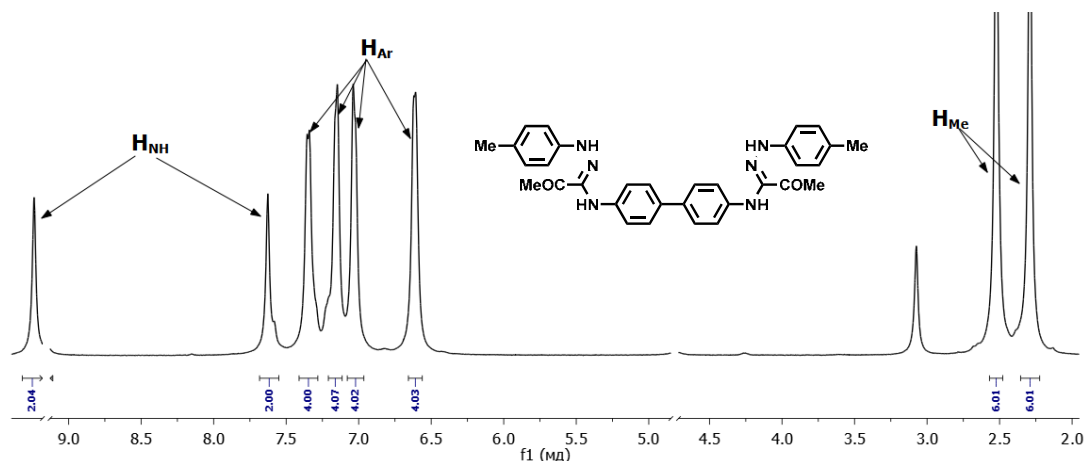


Рис. 2.12 Спектр ЯМР ^1H бис(амидразона) **22з**

В спектрах ЯМР ^1H бис(амидразонов) **22в,е,и**, содержащие *p*-фенилендиаминовый мостик, в отличие от моноамидразона **23**, присутствуют сигналы протонов трех ароматических колец. Наличие одного набора сигналов протонсодержащих групп свидетельствует о том, что молекула является симметричной. Стоит отметить, что наблюдается смещения сигналов только протонов NH-групп гидразонного фрагмента на 0.4 м.д. в область сильного поля в отличие от спектров ЯМР ^1H соединения **23** (рис 2.13).

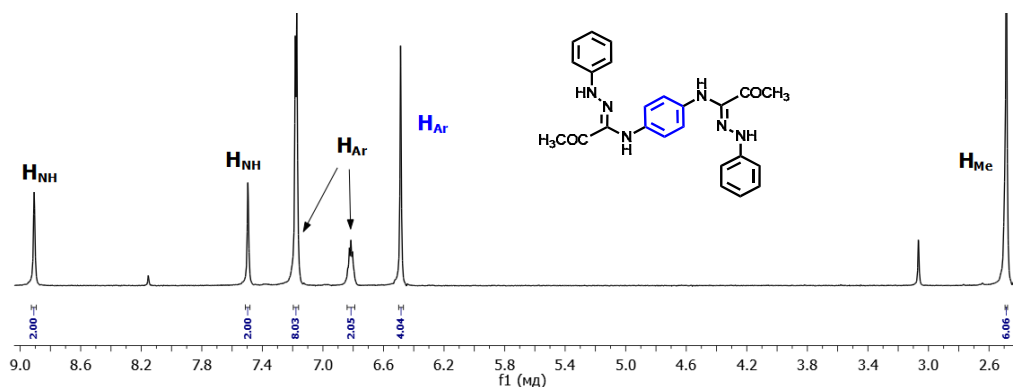


Рис. 2.13 Спектр ЯМР ^1H бис(амидразона) **22в**

В спектрах ЯМР ^1H бис(амидразонов) **22г,ж,к**, содержащие пиперазиновый мостик присутствуют сигналы протонов метиленовых групп пиперазинового кольца в виде широкого сигнала в области 3.1 м.д. Наличие одного набора сигналов протонсодержащих групп свидетельствует о том, что молекула является симметричной (рис. 2.14).

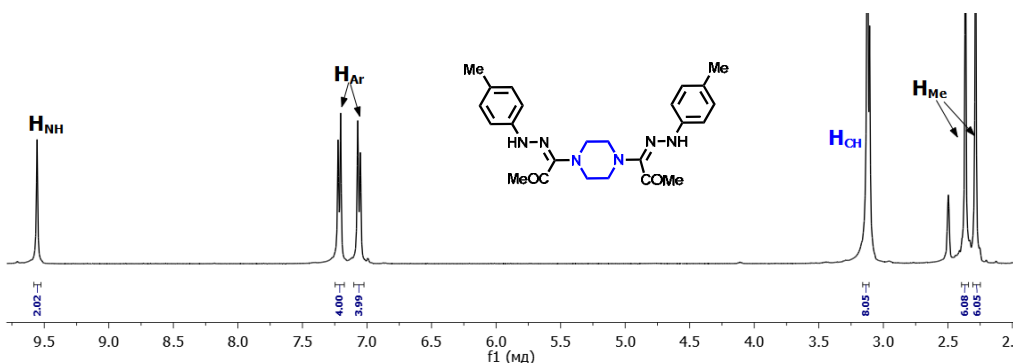


Рис. 2.14 Спектр ЯМР ^1H бис(амидразона) **22к**

В УФ-спектрах бис(амидразонов) **22з,и** и моноамидразона **23** наблюдается гиперхромный сдвиг (увеличение интенсивности) в зависимости от количества ароматических колец. В спектре бис(амидразона) **22з** наблюдается 3 ярко выраженных максимума поглощения в области 244 нм, 296 нм и 366 нм, в то время как в соединениях **22и** и **23** их два в области 244-250 нм и 362-369 нм (рис 2.15).

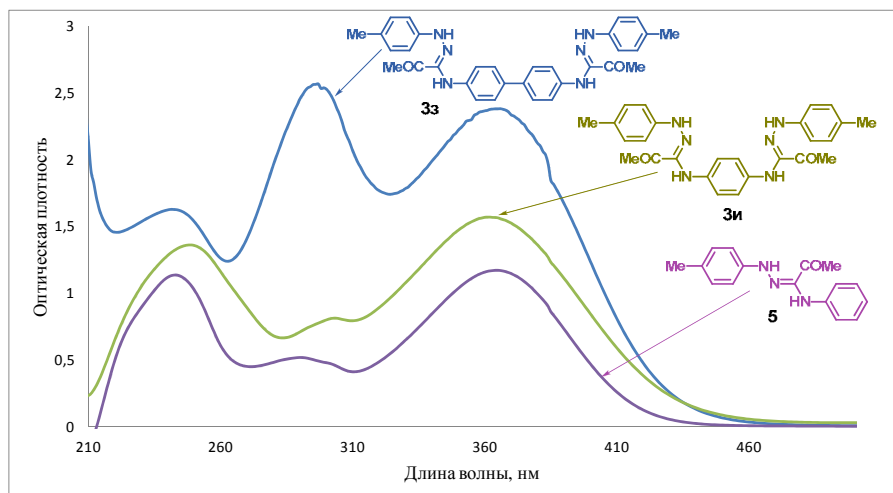


Рис. 2.15 УФ-спектры бис(амидразонов) **22з,и** и амидразона **23**

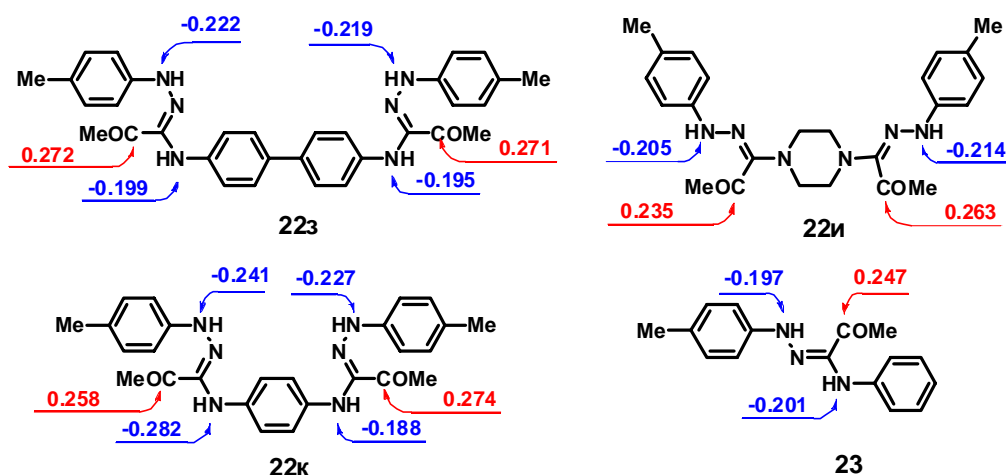
Строение всех полученных амидразонов было подтверждено также данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

Теоретическое исследование реакционной способности бис(амидразонов)

В структуре синтезированных бис(амидразонов) **22** имеется несколько нуклеофильных центров. Для оценки реакционной способности этих центров мы провели квантово-химические расчеты и определили особенности их электронной структуры с помощью полуэмпирического метода AM1.

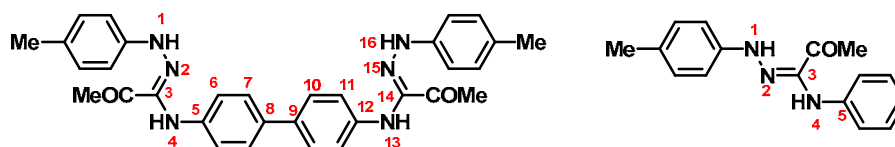
Одной из основных характеристик соединения при взаимодействии с электрофилом является заряд на его нуклеофильных центрах. Результаты расчетов (схема 2.14) зарядов на атомах соединений **22з-к** и **23** показывают, что активными нуклеофильными центрами в бис(амидразонах) являются атомы азота гидразонного и аминного фрагментов, электрофильным центром является карбонильный атом углерода. Величина зарядов на атомах незначительно изменяется при изменении мостиковых фрагментов.

Схема 2.14



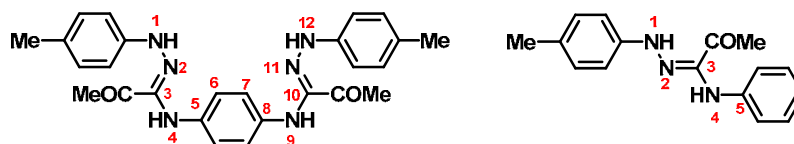
Анализ пространственной структуры оптимизированных молекул бис(амидразонов) **22з,и** показал, что в структуре этих соединений имеется достаточно сильная система сопряжения, поскольку наблюдается значительное выравнивание связей (табл. 2.3, 2.4).

Таблица 2.3

Длины связей и диэдральные углы для соединений **22з** и **23**

Характеристика	Номера атомов	Соед. 22з	Соед. 23
Длина связи, Å	N(1)-N(2)	1.309	1.328
	N(2)-C(3)	1.330	1.322
	C(3)-N(4)	1.430	1.428
	N(4)-C(5)	1.418	1.414
	C(8)-C(9)	1.459	-
	C(12)-N(13)	1.419	-
	N(13)-C(14)	1.430	-
	C(14)-N(15)	1.331	-
	N(15)-N(16)	1.311	-
Диэдральный угол, °С	N(1)-N(2)-C(3)-N(4)	-179.4	-178.8
	N(2)-C(3)-N(4)-C(5)	-103.9	-101.5
	C(3)-N(4)-C(5)-C(6)	-8.2	-
	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-31.4	-
	C(11)-C(12)-N(13)-C(14)	12.9	-
	C(12)-N(13)-C(14)-N(15)	105.2	-
	N(13)-C(14)-N(15)-N(16)	-179.5	-

Таблица 2.4

Длины связей и диэдральные углы для соединений **22и** и **23**

Характеристика	Номера атомов	Соед. 22и	Соед. 23
Длина связи, Å	N(1)-N(2)	1.311	1.328
	N(2)-C(3)	1.337	1.322
	C(3)-N(4)	1.408	1.428
	N(4)-C(5)	1.394	1.414
	C(8)-N(9)	1.421	-
	N(9)-C(10)	1.434	-
	C(10)-N(11)	1.333	-
	N(11)-N(12)	1.305	-
Диэдральный угол, °С	N(1)-N(2)-C(3)-N(4)	-178.5	-178.8
	N(2)-C(3)-N(4)-C(5)	143.1	-101.5
	C(3)-N(4)-C(5)-C(6)	157.5	-
	C(7)-C(8)-N(9)-C(10)	-48.7	-
	C(8)-N(9)-C(10)-N(11)	-21.5	-
	N(9)-C(10)-N(11)-N(12)	178.4	-

Однако согласно полученным данным, структура соединений **22з,и** не является плоской. Так угол между двумя фенильными циклами составляет -31.4 для соединения **22з**. Этот факт существенно препятствует образованию единой системы сопряжения (табл.2.3, 2.4).

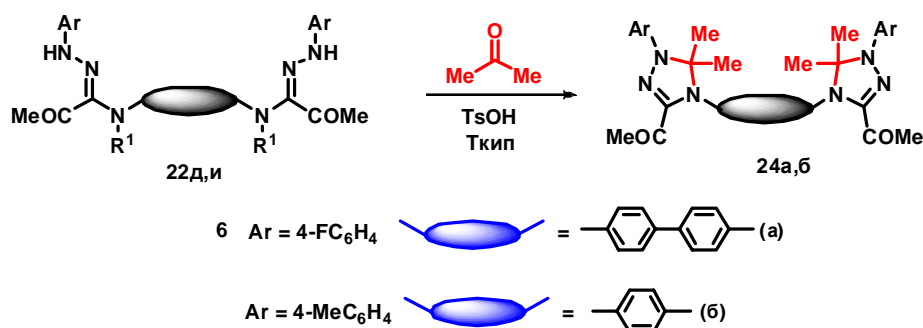
Реакции взаимодействия бис(амидразонов) с ацетоном

Химические свойства бис(амидразонов) представлены в литературе одной реакцией с малонитрилом [12].

В структуре бис(амидразонов) присутствует 4 активных нуклеофильных центра, что позволяет им взаимодействовать с электрофильными агентами для получения азотистых гетероциклов.

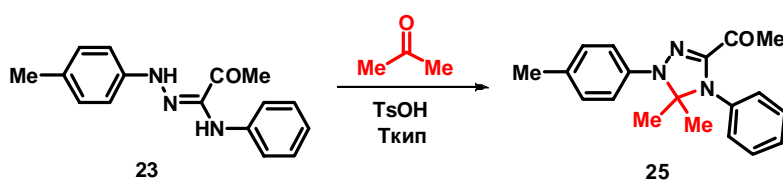
При кипячении бис(амидразонов) **22д,и** с ацетоном в присутствии толуолсульфокислоты происходит образование бис(4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазолов) **24а,б**, которые были выделены из реакционной массы с помощью жидкостной колоночной хроматографии (схема 2.15).

Схема 2.15



Для сравнения экспериментальных данных был получен 1,2,4-триазол **25** по аналогичной методике (схема 2.16).

Схема 2.16



В отличие от исходного амидразона **23** в спектрах ЯМР ^1H 4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазола **25** отсутствуют сигналы NH-группы, но присутствуют сигналы двух метильных групп в области 1.5 м.д. (рис. 2.16)

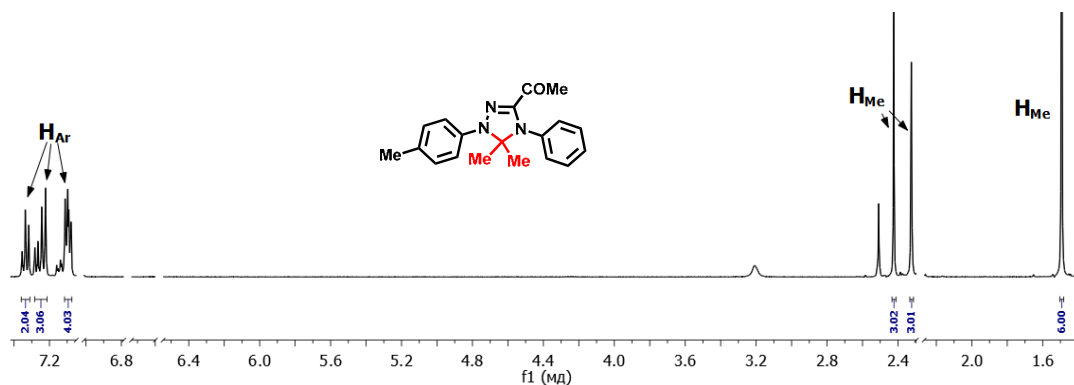


Рис. 2.16 Спектр ЯМР ^1H 1,2,4-триазола **25**

В спектрах ЯМР ^1H бис(1,2,4-триазола) **24a**, содержащий бензидиновый мостик, в отличие от 1,2,4-триазола **25**, присутствуют сигналы протонов четырех ароматических колец. Наличие одного набора сигналов протонсодержащих групп свидетельствует о том, что молекула является симметричной. Стоит отметить, что не наблюдается смещения сигналов в спектрах ЯМР ^1H соединений **25** и **24a** (рис.2.17).

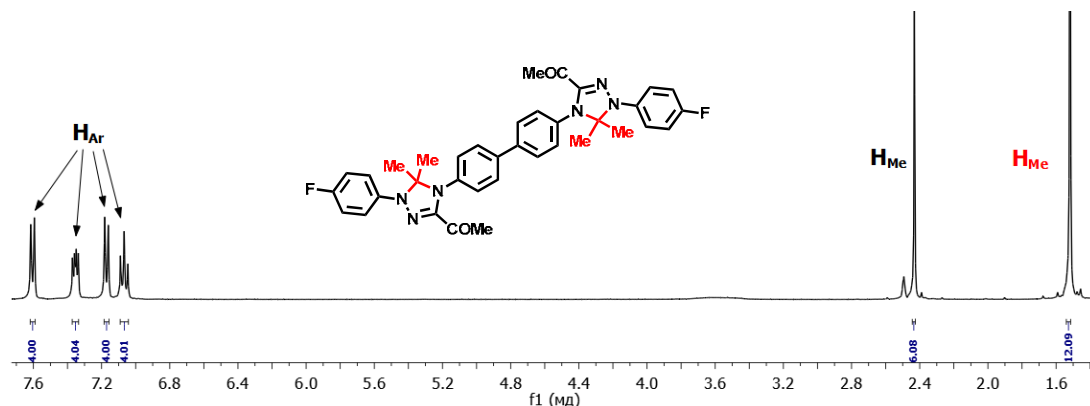


Рис. 2.17 Спектр ЯМР ^1H 1,2,4-триазола **24a**

В спектрах ЯМР ^1H бис(1,2,4-триазола) **24b**, содержащий *p*-фенилендиаминовый мостик, в отличие от 1,2,4-триазола **25**, присутствуют сигналы протонов трех ароматических колец. Наличие одного набора сигналов протонсодержащих групп свидетельствует о том, что молекула является симметричной. Стоит отметить, что не наблюдается смещения сигналов в спектрах ЯМР ^1H соединений **25** и **24b** (рис.2.18).

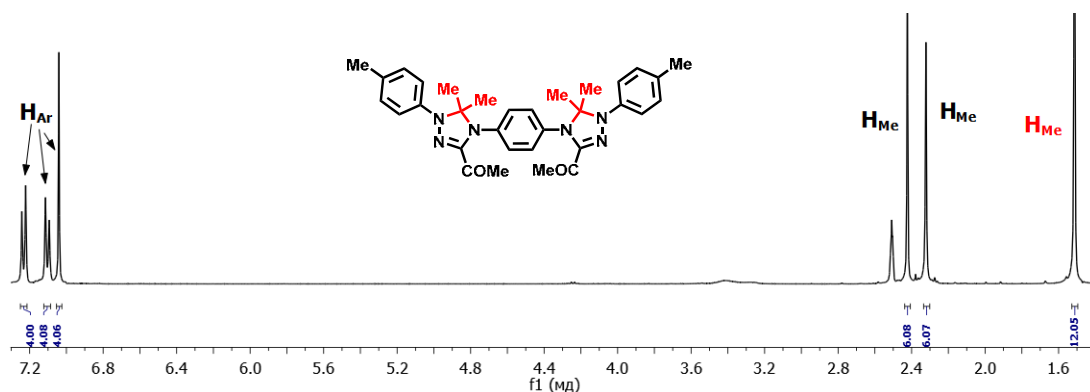


Рис. 2.18 Спектр ЯМР ^1H 1,2,4-триазола **24b**

В УФ-спектрах бис(амидразонов) **22d** и бис(1,2,4-триазола) **24a** наблюдается гипохромный сдвиг (уменьшение интенсивности). В спектре бис(1,2,4-триазола) **24a** наблюдается 2 максимума поглощения в области 400 нм и 260 нм (рис 2.19).

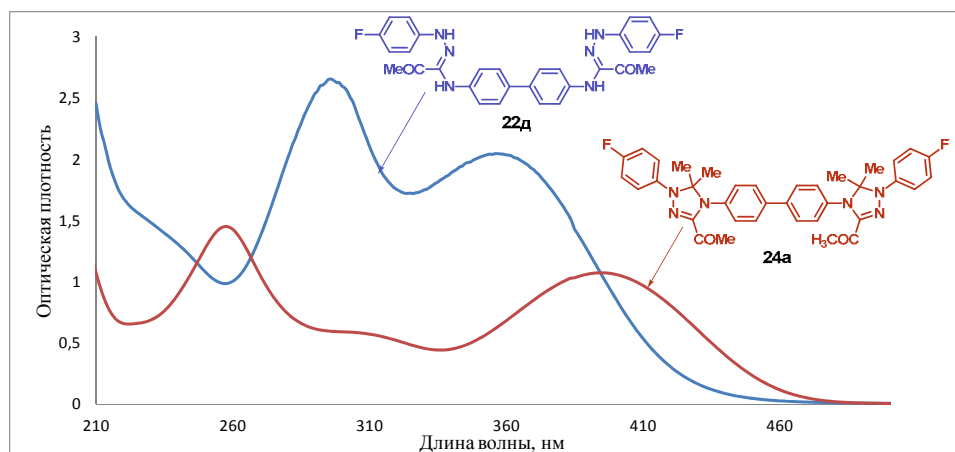


Рис. 2.19 УФ-спектры бис(амидразона) **22д** и бис(1,2,4-триазола) **24а**

В УФ-спектрах бис(1,2,4-триазола) **24б** и 1,2,4-триазола **25** наблюдается гиперхромный сдвиг (увеличение интенсивности). В спектре бис(1,2,4-триазола) **24б** наблюдается 3 максимума поглощения в области 227 нм, 260 нм и 404 нм (рис. 2.10).

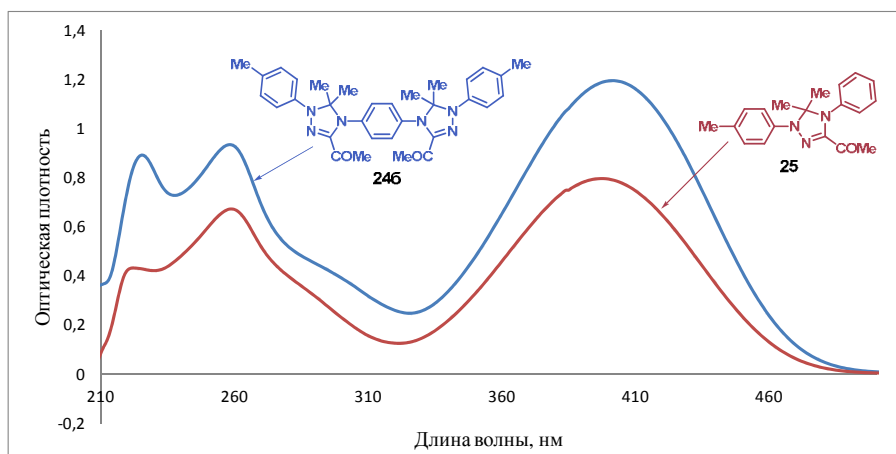


Рис. 2.20 УФ-спектры бис(1,2,4-триазола) **24б** и 1,2,4-триазола **25**

Строение всех полученных амидразонов было подтверждено также данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

Окончательное доказательство структуры продуктов **24б** было получено с помощью данных рентгеноструктурного анализа кристалла бис(1,2,4-триазола) **24а**, выращенного из разбавленного раствора (хлороформ :гексан) (рис. 2.21).

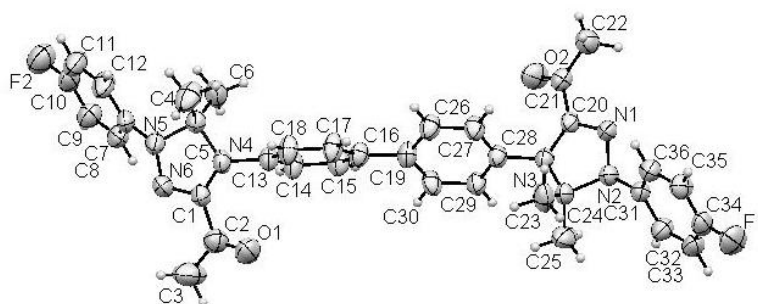


Рис. 2.21 Структура бис(1,2,4-триазола) **24а** по данным РСА

Заключение

- 1 В результате проведенного исследования был синтезирован ряд неописанных ранее гидразонов, содержащих дополнительную функцию – аминогруппу, входящую в состав гетероцикла: 1,2,3,6-тетрагидпиразина, пиперазина, октагидрохиноксалина, а также бис(гидразонопиперазинов) и бис(гидразонотetraгидропиразинов). Был синтезирован ряд неописанных ранее бис(амидразонов).
- 2 Проведено исследование реакций ацилирования с хлорангидридом циклогексанкарбоновой кислоты, этилхлорформиатом и оксалилхлоридом. Получены пиперазин-1-карбоксилаты, дициклогексанкарбонил-гидразонопиперазины и гексааза циклододецинтетраон.
- 3 Проведено исследование реакций гетероциклизации с ацетоном. Получены бис(4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазолы).
- 4 Проведен сравнительный анализ спектральных характеристик моноамидразона и бис(амидразонов).
- 5 Проведены первичные биологические исследования фунгицидной активности синтезированных гидразонопиперазинов, гидразонотetraгидропиразинов и гидразонооктагидрохиноксалина. Полученные результаты свидетельствуют о высокой фунгицидной активности этих соединений.

Список используемой литературы

1. D. G. Neilson, R. Roger, J. W. M. Heatlie, L. R. Newlands. The chemistry of amidrazones // Chem. Rev. 1970. Vol. 70. № 1. P. 151-170.
2. P. Froberg, M. Wiese, P. Nuhn. Synthesis of new tetrahydropyrazine and other heterocyclic compounds by reaction of hydrazonoyl chlorides // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1997. Vol. 330. P. 47-52.
3. Патент 3936444 CIIA. Production of aryl lactam-hydrazones. A. Botta; Bayer Aktiengesellschaft, Germany. Appl. 1976. 10 pp. Prior.: 18.07.1972.
4. R. L. Knight, F. J. Leeper. Comparison of chiral thiazolium and triazolium salt as asymmetric catalysts for the benzoin condensation // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1998. P. 1891-1893.
5. V. A. Glushkov, Yu. V. Shklyayev, G. A. Tul'bovich, R. Z. Dautova, T. I. Kovina, V. A. Safin, N. B. Belogub, E. V. Kudrina, O. A. Maiorova. Synthesis and study of anti-inflammatory and analgesic activity of 1-hydrazino-3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline derivatives // Pharm. Chem. J. 1998. Vol. 32. № 5. P. 258-261.
6. C. Parkanyi, A. O. Abdelhamid, A. S. Shawali. Convenient synthesis of arylazo derivatives of quinoxaline, 1,4-benzothiazine, and 1,4-benzoxazine. // J. Heterocyclic Chem. 1984. Vol. 21. P. 521-524; V. Colotta, D. Catarzi, F. Vrano, G. Filacchioni, C. Martini, L. Trincavelli, A. Lucacchini. Synthesis and structure-activity relationships of a new set of 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one derivatives as adenosine receptor antagonists // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11. P. 3541-3550.
7. V. Colotta, D. Catarzi, F. Vrano, F.R. Calabri, O. Lenzi, G. Filacchioni, C. Martini, L. Trincavelli, F. Deflorian, S. Moro. 1,2,4-Triazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one moiety as an attractive scaffold to develop new potent and selective human A₃ adenosine receptor antagonists: synthesis, pharmacological and ligand-receptor modeling studies // J. Med. Chem. 2004. Vol. 47. P. 3580-3590.
8. M. H. Holschbach, D. Bier, W. Wutz, W. Sihver, M. Shuller, R.A. Olsson. Derivatives of 4,6-diamino-1,2-dihydro-2-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalin-2H-1-one: potential antagonist ligands for imaging the A_{2A} adenosine receptor by positron emission tomography (PET) // Eur. J. Med. Chem. 2005. Vol. 40. P. 421-437.
9. V. Colotta, D. Catarzi, F. Varano, L. Cecchi, G. Filacchioni, A. Gailli, C. Costagli. Tricyclic heteroaromatic systems. 1,2,4-Triazino [4,3-a]quinoxalin-1-one: synthesis and central benzodiazepine receptor activity // Arch. Pharm. Med. Chem. 1997. Vol. 330. P. 387-398.
10. Патент 4213773 CIIA. Herbicidal substituted bicyclic triazoles. A. D. Wolf; E. I. Du Pont de Nemours and Company, United Kingdom. Appl. 1980. 33 pp. Prior.: 17.11.1977

11. V. Colotta, D. Catarzi, F. Vrano, G. Filacchioni, C. Martini, L. Trincavelli, A. Lucacchini. Synthesis and structure-activity relationships of a new set of 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one derivatives as adenosine receptor antagonists // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11. P. 3541-3550.
12. ElassarA.-Z. A. Synthesis, characterization and bioactivity of polysubstituted 1-(4-(1*H*-pyrrol-1-yl)phenyl)-1*H*-pyrrole derivatives. // J. Chem. Research. 2012. P. 328-332.
13. Frohberg P., Schulze I., Donner C., KrauthF. Remarkable stereoselectivity switch in synthesis of carbonyl substituted *N*²-arylamidrazones with low lipophilicity. // Tetrahedron Letters.2012. Vol. 53. P. 4507-4509.